

Опыт длительного использования продетоксона в терапии больных с зависимостью от опиатов

БОЙКО Е.О.

к.м.н., зав. отделением, Специализированная клиническая психиатрическая больница №1, Краснодар

Было проведено клинико-катамнестическое исследование эффективности и безопасности длительного использования продетоксона — пролонгированной формы налтрексона у больных с опиатной зависимостью. В исследовании участвовало всего 40 пациентов. Проводилось клиническое сравнение группы пациентов (20 чел.), получавших в комплексной терапии продетоксон с группой пациентов (также 20 чел.), которые не получали блокаторы опиатных рецепторов. Сравнение длительности ремиссий и количества рецидивов в исследуемой выборке показало достоверно лучший результат в группе, где применялся продетоксон. Было сделано заключение, что использование продетоксона позволяет формировать более длительные качественные ремиссии, оказывая влияние на мотивацию больного на длительное лечение. Важным является поддержание постоянной стабильной концентрации блокатора в крови больного в течение длительного времени (как правило, 2 мес.), что в значительной степени улучшает комплаенс.

Формирование и поддержание ремиссий при опиатной зависимости является наиболее актуальной проблемой для практической наркологии в настоящее время [1, 3]. Отечественная школа наркологии придерживается концепции комплексного подхода к лечению наркологических заболеваний, на основании многолетних клинических исследований приходя к выводу о его наибольшей эффективности.

Одним из основных препаратов, влияющих на формирование длительных ремиссий, является налтрексон [1]. Литературные данные свидетельствуют, что при болезнях зависимости более эффективно сочетанное использование налтрексона с психотропными препаратами, психотерапией [8]. Однако на этапе стабильной ремиссии налтрексон может использоваться и в качестве монотерапии [1].

В то же время, основной проблемой при использовании блокаторов опиатных рецепторов (впрочем, как и любых других лекарственных препаратов) при лечении больных с зависимостью от опиатов является поддержание комплаенса (*compliance* — согласие, податливость, уступчивость). Комплаенс рассматривается как "терапевтический инструмент", при помощи которого можно клинически оценить заинтересованность пациента в процессе лечения, и направлен на более точное выполнение врачебных рекомендаций.

Улучшить соблюдение лечебного режима, а соответственно и терапевтический результат позволяют препараты с пролонгированным действием.

В России был разработан оригинальный препарат — пролонгированная форма налтрексона с продолжительностью действия 8—10 недель — продетоксон. Такое длительное действие продетоксона обеспечивает постоянное участие пациента в терапевтической программе в течение определенного времени, позволяет сформировать стабильную мотивацию на лечение, что положительно влияет на формирование качественной ремиссии. Проведенные клинические исследования продетоксона показали, что его использование в лечебных программах является перспективным [2].

В настоящее время существуют литературные данные еще об одной пролонгированной форме (имплантате) налтрексона и опыте его использования в Австралии. При проведении длительного (3-годовалого) клинико-гис-

тологического исследования на добровольцах была показана высокая безопасность применения имплантатов налтрексона у людей [6]. Использование имплантатов налтрексона у больных с зависимостью от героина ведет к снижению числа передозировок и количества госпитализаций, связанных с ними [4, 7]. Высоко оценивается клиническая эффективность имплантата налтрексона, его использование в терапии снижает риск употребления как героина, так и других психоактивных веществ, при этом подчеркивается, что имплантат улучшает комплаенс [9].

Работы других авторов [5] говорят о том, что налтрексон с пролонгированным действием эффективно предотвращает развитие ранних рецидивов, тем самым увеличивая длительность ремиссии. Важно подчеркнуть, что авторы делают акцент на том, что пролонг налтрексона усиливает лечебный эффект, но не заменяет проведение психотерапии. Отечественные исследователи также отмечают, что использование имплантата в комплексе с психофармакотерапией и психотерапией позволяет получить лучший терапевтический результат [2].

Пролонгированная форма налтрексона стала использоваться нами сравнительно недавно, однако уже появились клинические впечатления и положительные результаты.

Цель исследования заключалась в изучении эффективности и безопасности длительного использования продетоксона в терапии больных с опиатной зависимостью.

Материал и методы исследования

В открытое сравнительное исследование было включено 20 пациентов, которые лечились в СКПБ №1 г. Краснодара стационарно и амбулаторно в период с 2002 по 2005 гг. с диагнозом по МКБ-10 *зависимость от опиатов* (опий-сырец, героин, пищевой мак). Контроль состоял также из 20 пациентов с героиновой зависимостью, которые не принимали блокаторы опиатных рецепторов. Средний возраст больных составлял $19,1 \pm 2,2$ года. Течение заболевания во всех случаях оценивалось как тяжелое. Степень тяжести опиоидного абстинентного синдрома (ОАС) была средней у 12 пациентов (60%) основной группы и 10-ти пациентов (50%) контрольной. В остальных случаях был диагностирован выраженный ОАС: 8 пациен-

тов (40%) основной и 10 пациентов (50%) контрольной групп. Длительность заболевания составляла от шести до восьми лет. Соматическая отягощенность наблюдалась у всех пациентов, преобладало поражение печени вирусной или смешанной этиологии. Личностные изменения проявлялись по эндоформному или психоорганическому типу.

Из исследования исключались больные с острыми психотическими состояниями, хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе, выраженным нарушением функции почек, нарушениями свертываемости крови, гиперчувствительностью к препарату.

Основными методами исследования являлись клинический, катamnестический, статистический. В соответствии с целью исследования была разработана оригинальная карта исследования, включавшая социодемографическое описание пациента, клинико-динамические характеристики заболевания, подробную информацию по назначенному лечению, качественную и количественную характеристики ремиссий. В процессе всего исследования проводилась оценка соблюдения больным лекарственного режима.

Основное внимание уделялось этапу формирования ремиссии, который исчислялся не менее чем после одного месяца воздержания от употребления ПАВ, что совпадало, как правило, с амбулаторным этапом лечения.

Имплантация протектосона производилась после купирования ОАС, не ранее 10-го дня терапии, но большинству больных (15 чел. — 75%) имплантация препарата проводилась в конце стационарного этапа лечения, т.е., через 2,5–3 недели. Наш клинический опыт показал, что этот период является оптимальным для имплантации, так как психическое состояние пациентов, как правило, уже достаточно стабильно, основные проявления влечения к наркотику купированы, и соответственно, больной с большей ответственностью относится к процедуре, что может свидетельствовать о наличии мотивации на лечение. Размещение имплантата — подкожно-жировая клетчатка передней брюшной стенки.

На амбулаторном этапе в качестве поддерживающей противорецидивной терапии нами использовались такие препараты, как финлепсин, рисперидон, сероквель, амитриптилин, иксел, ремерон. Длительность поддерживающей терапии во всех случаях была разной, определялась психическим состоянием пациента, но в среднем составляла от 2–5 мес., а в некоторых случаях и более.

В качестве инструментов оценки эффективности препарата использовались шкала общего клинического впечатления (CGI) и шкала психопатологических проявлений в ремиссии, разработанная в ННЦ Наркологии Росздрава. Обследование больных осуществлялось в день поступления (0 день), далее на 10-й, 20-й, 30-й дни, в ремиссии — каждые 3–4 недели. Период катamnестического наблюдения составил от 6 мес. до 2 лет. Перед началом исследования и в конце действия имплантата проводилось сравнение биохимических показателей (АЛТ, АСТ) с целью определения безопасности использования протектосона.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием описательной статистики. Оценка состояния по шкалам производилась по 4-балльной системе, где 0 баллов — отсутствие симптома, 1 — слабо выраженный, 2 — средне выраженный и 3 — значительно выраженный симптом. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Эффект признавался хорошим, если у больного наблюдалось воздержание от употребления ПАВ в течение действия имплантата, т.е., на протяжении 2 мес. Обращалось внимание на качество ремиссии, проявления патологического влечения к наркотику.

Результаты исследования

Количественный анализ рецидивов

В основной группе у 18 пациентов (90 %) имела место ремиссия на фоне действия протектосона, т.е. в течение 2 мес., при этом не было употребления каких-либо других видов ПАВ (алкоголь, каннабиоиды, стимуляторы). Из этих 18 пациентов в дальнейшем у восьми пациентов были повторные имплантации разного количества 4–12). У одного пациента через неделю после проведения процедуры наблюдались попытки преодолеть блокаду путем введения больших доз героина, в последующем он пытался механически удалить таблетку из подкожно-жировой клетчатки. Второй пациент практически сразу после имплантации и выписки стал употреблять алкоголь.

Ремиссии до 6 мес. в основной группе наблюдались у семи пациентов (35%), а ремиссии до 2 лет были у пяти пациентов (25%).

Таким образом, полученные результаты показывают, что наибольшее количество рецидивов наблюдается в период до 5–6 мес. При актуализации влечения пациенты начинали категорически отказываться от приема лекарств, в том числе, и налтрексона. У этих больных преобладали дисфорические расстройства и поведенческие нарушения; они отличались особенно сильным патологическим влечением к наркотику, отсутствием инстинкта самосохранения. Все они либо не имели ремиссий, либо имели очень короткие периоды воздержания, обусловленные, как правило, внешними обстоятельствами.

В контрольной группе ремиссии до 2 мес. наблюдались у восьми пациентов (40%). У остальных 12 пациентов (60%) в ранние периоды начиналось либо возобновление употребления опиатов, либо употребление алкоголя или других ПАВ, что в конечном итоге снова приводило к употреблению опиатов. Лишь у 20% (4 чел.) наблюдались ремиссии до 1 года. Ремиссия до 2 лет была только у одного пациента из представленной выборки (табл. 1).

Сравнение длительности ремиссий и количества рецидивов в основной и контрольной группах показало достоверно лучший результат в основной группе: через 2 мес. 90% в сравнении с 40% в контроле ($p < 0,05$); через 2 года 25% по сравнению с 5% в контроле ($p < 0,05$). Как следует из приведенных выше данных, в контрольной группе большинство пациентов возобновило прием ПАВ в более ранние сроки после выписки (наибольшее количество рецидивов на втором месяце), в то время как в основной группе наибольшее количество рецидивов приходилось на период от 6 мес. до 1 года (табл. 1).

Таблица 1

Количественный анализ рецидивов в выборке

Характеристика	Основная группа, N=20 Продетоксон				Контрольная группа, N=20 Без блокаторов			
	2 мес.	6 мес.	1 год	2 года	2 мес.	6 мес.	1 год	2 года
Воздержание (ремиссия)	18 (90%)	8 (40%)	7 (35%)	5 (25%)	8 (40%)	5 (25%)	4 (20%)	1 (5%)
Рецидив	2 (10%)	10 (50%)	1 (5%)	2 (10%)	12 (60%)	3 (15%)	1 (5%)	3 (15%)

Качественный анализ ремиссий

Оценкой качества ремиссии может служить динамика проявлений патологического влечения к наркотику. В связи с этим было проведено сравнение психопатологических нарушений между группами на 0-, 30- и 60-й дни терапии.

Оценка динамики психопатологических нарушений у пациентов основной и контрольной групп выявила достоверное снижение степени их выраженности внутри групп в результате проводимого комплексного лечения, однако эта динамика была различной (табл. 2).

Как видно из представленных результатов, в начале стационарного лечения динамика редукции расстройств была практически одинаковой, но впоследствии, уже ко 2-му месяцу воздержания, редукция ПВН была более выражена в основной группе. Мы считаем, что это в большей мере связано именно с формированием мотивации на воздержание от наркотиков у пациентов основной группы. И, несомненно, важную роль в этом играла длительная защита налтрексоном.

Оценка безопасности использования продетоксона

В начале лечения у большинства пациентов имела место гиперферментемия. К концу стационарного курса

лечения происходило достоверное снижение показателей АСТ и АЛТ (табл. 3).

В то же время, межгрупповых различий не было. Это говорит о том, что применение имплантата существенно не влияет на динамику печеночных показателей, и это свидетельствует о безопасности препарата.

Заключение

Данное исследование показало терапевтическую эффективность пролонгированной формы налтрексона — продетоксона у пациентов с тяжелыми проявлениями опиатной зависимости. Следует подчеркнуть, что использование продетоксона позволило сформировать ремиссии у тех пациентов, у которых ранее таковых не отмечалось. Таким образом, можно с уверенностью говорить о том, что использование продетоксона позволяет формировать более длительные, качественные ремиссии, опосредованно оказывая влияние на мотивацию больного на длительное лечение. Постоянная концентрация продетоксона в организме больного в течение длительного времени (2 мес.) в случаях аутохтонной спонтанной актуализации влечения позволяет избежать формирования рецидивов. Кроме того, в данном исследовании показана эффективность использования повторных имплантаций в течение длительного времени. Катамнестические наблюдения

Таблица 2

Динамика психопатологических нарушений в группах

Группы	Дни терапии		
	0-й	30-й	60-й
Основная	22,1 0,7	10,1 0,9*	1,6 0,3^
Контрольная	20,8 0,4	12,4 0,7*	4,9 0,3

Примечание. Результаты представлены по схеме: среднее значение ± стандартное отклонение
 * — $p < 0,05$: внутригрупповая динамика, сравнение с предыдущим обследованием
 ^ — $p < 0,05$: достоверные различия между основной и контрольной группами

Таблица 3

Динамика биохимических показателей у пациентов исследуемых групп

Группы	АСТ		АЛТ	
	0-й день терапии	30-й день терапии	0-й день терапии	30-й день терапии
Основная группа, МЕ/л	121,31±9,3	68,1±3,5*	104, 5±6,4	68,9±3,5*
Контрольная группа, МЕ/л	119,00±8,1	56,4±5,7*	98,7±5,5	61, 8±5,7*

Примечание. Результаты представлены по схеме: среднее значение ± стандартное отклонение
 * — $p < 0,05$: внутригрупповая динамика, сравнение с предыдущим обследованием

показали безопасность длительного использования продетоксона. Нежелательных явлений, осложнений местной локализации в нашем исследовании не наблюдалось.

Таким образом, использование продетоксона в комплексных программах терапии позволяет значительно улучшить качество ремиссий у больных с зависимостью от опиатов.

Список литературы

1. Винникова М.А. Профилактика рецидивов при опиатной зависимости: общие подходы к терапии// Вопросы наркологии. — 2006. — № 1. — С. 42—49
2. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. Мультицентровое клиническое исследование пролонгированной формы блокатора налтрексона — "Продетоксон" для лечения больных с опиатной зависимостью// Новые лекарственные препараты. — 2006. — Вып. № 2. — С. 11—24.
3. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Применение нейролептиков как средств противорецидивной терапии в наркологической практике// Сб. научных трудов "Современные проблемы наркологии"/ Под ред. член-корр. РАМН Н.Н. Иванца. — М., 2005. — С. 87—102.
4. Brewer C., Wong V.S. Naltrexone: report of lack of hepatotoxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature// Addict Biol. — 2004. — Vol. 9, №1. — P.81—87.
5. Foster J., Brewer C., Steele T. Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels// Addict. Biol. — 2003. — Vol. 8, №2. — P.211—217.
6. Hulse G.K., Stalenberg V., McCallum D., Smit W. et al. Histological changes over time around the site of sustained release naltrexone-poly(DL-lactide) implants in humans// J. Control Release. — 2005. — Vol. 108, №1. — P.43—55.
7. Hulse G.K., Tait R.J., Comer S.D. et al. Reducing hospital presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants// Drug Alcohol Depend. — 2005. — Vol. 79, №3. — P. 351—357.
8. Oslin D.W., Pettinati H.M., Volpicelli J.R., Wolf A.L., Kampman K.M., O'Brien C.P. The effects of naltrexone on alcohol and cocaine use in dually addicted patients// J. Subst. Abuse Treat. — 1999. — Vol. 2, №16. — P.163—167.
9. Waal H., Frogopsahl G., Olsen L. et al. Naltrexone implants — duration, tolerability and clinical usefulness. A pilot study// Eur. Addict. Res. — 2006. — Vol. 12, №3. — P.138—144.

THE EXPERIENCE OF LONG-TERM APPLICATION OF PRODETOXON IN THE TREATMENT OF OPIATE-ADDICTED PATIENTS

BOIKO E.O.

Effectiveness and safety of long-term application of a prolonged form of naltrexon — prodetoxon, was studied within clinical and follow-up research among opiate-addicted patients. The contingent investigated included 40 patients. While comparing the length of remissions and the number of relapses in the studied sample, a significantly better result was indicated in the group treated with prodetoxon. The conclusion was drawn that the use of prodetoxon in complex treatment programs helps to form more durable and reliable remissions because patients' motivation to continue treatment is influenced. It is important to maintain constant concentration of the blocker in patients' blood during a prolonged time (usually during 2 months), for this improves compliance to a great extent.